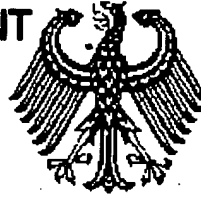


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 198 38 547.1

Anmeldetag: 25. August 1998

Anmelder/Inhaber: Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des
öffentlichen Rechts, Heidelberg/DE

Bezeichnung: Platinkomplexverbindungen, Verfahren zu ihrer
Herstellung und deren therapeutische
Verwendung

IPC: C 07 F, A 61K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. April 2001

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ebert'.

Ebert

BEST AVAILABLE COPY

SECRET

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum
Unser Zeichen: K 2550 - hu / msl

Platinkomplexverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren therapeutische Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Platinkomplexe, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, sowie deren Verwendung zur Immunmodulation, insbesondere zur Therapie von Tumorerkrankungen, Infektionserkrankungen und zur Immunsuppression.

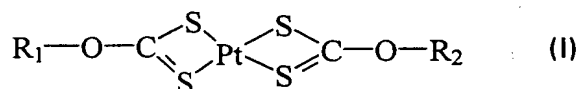
Gegenwärtig werden Krebserkrankungen meist vor und/oder nach einer Operation mit einer medikamentösen Therapie oder Radiotherapie behandelt. Bei der medikamentösen Tumorthherapie, der Chemotherapie, werden Verbindungen eingesetzt, bei denen das Krebswachstum auf verschiedene Weise beeinflußt wird. Bei der Chemotherapie kommt es aber oft zu schweren, für den Patienten unangenehmen Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schädigung des Knochenmarks und der weißen Blutkörperchen. Dies gilt insbesondere für die bisher eingesetzten Platinverbindungen, wie Cisplatin oder Carboplatin. Oft kommt es auch zu mehr oder weniger schweren Sekundärinfektionen. Ferner sprechen nicht alle Tumorarten auf eine Chemotherapie an, z.B. das Nierenzellkarzinom oder Tumore des Magen-Darm-Trakts.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein wirksames Medikament zur Behandlung von Krebserkrankungen bereitzustellen. Das Medikament soll in geringer Dosierung wirksam sein, für gesunde Zellen möglichst wenig toxisch.

sein und wenig Nebenwirkungen besitzen. Ferner soll sich das Medikament auch für die regionale Chemotherapie eignen und ambulant verabreicht werden können. Außerdem soll das Medikament auch das Rückfallrisiko senken. Ferner soll das Medikament ohne Wirkungsverlust längere Zeit gelagert werden können.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Komplexe aus Platin und Xanthogenat stabile Verbindungen mit einer ausgezeichneten antitumoralen Wirkung ergeben.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue Platinkomplexe der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

R_1 und R_2 können gleich oder verschieden sein.

Bevorzugt sind R_1 und R_2 gerade C_{1-14} -Alkylreste oder C_{3-14} -Cycloalkylreste. Besonders bevorzugt stehen R_1 und R_2 für CH_3CH_2 .

Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C_{1-30} -Alkylrest verwendet werden. Beispiele hierfür sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Butyl-, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, n-Heptyl-, 2-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 3,3-Dimethylpentyl-, 3-Ethylpentyl-, n-Octyl-, 2,2-Dimethylhexyl-, 3,3-Dimethylhexyl-, 3-Methyl-3-ethylpentylgruppen. Bevorzugt sind wegen der besseren Löslichkeit kurze Alkylketten, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropyl-.


Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C_{2-30} -Alkenylrest verwendet werden. Beispiele hierfür sind Vinyl-, Propenyl-, Isopropenyl-, Allyl-, 2-Methylallyl-, Butenyl- oder Isobutenyl-, Hexenyl- oder Isohexenyl-, heptenyl- oder Isoheptenyl-, Octenyl- oder Isooctenylgruppen. Bevorzugt sind Vinyl-, Propenyl- und Isopropenyl-.


Der Cycloalkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige Cycloalkylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppen. Bevorzugt sind Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-.

Der Cycloalkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige

Cycloalkenylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl-, Cycloheptenyl-, Cyclooctenyl-, Cyclononenyl- oder Cyclodecenylgruppen. Bevorzugt sind Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl.

Beispiele für polyzyklische Alkyl- bzw. Alkenylreste umfassen Norbornan, Adamantan oder Benzvalen.

 R_1 und R_2 können ferner beliebige mono- oder polycyclische C6-30- Arylreste sein. Beispiele hierfür sind ein carbocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Phenylgruppe, ein heterocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Gruppen Thienyl, Furyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furazanyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Thiazolinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, sowie die Positionsisomeren des oder der Heteroatome, die diese Gruppen umfassen können, ein Rest bestehend aus carbocyclischen kondensierten Ringen, beispielsweise die Naphthylgruppe oder die Phenanthrenylgruppe, ein Rest bestehend aus kondensierten heterocyclischen Ringen, beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Naphtho[2,3-b]thienyl, Thianthrenyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxathiinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Chinolizinyl, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalzinyll, Naphthyridinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Cinolinyll, Pteridinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyll, Acridinyll, Phenazinyll, Phenothiazinyll, Phenoxazinyll, Indolinyll, Isoindolinyll, Imidazopyridyl, Imidazopyridimidinyll oder auch die kondensierten polycyclischen Systeme bestehend aus heterocyclischen Monozyklen, wie beispielsweise vorstehend definiert, wie beispielsweise Furo[2,3-b]pyrrol oder Thie-

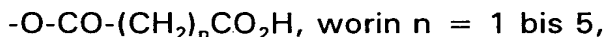


no[2,3-b]furan, und insbesondere die Phenyl-, Furylgruppen, wie 2-Furyl, Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyridyl, wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, wie Pyrimidin-2-yl, Thiazolyl, wie Thiazol-2-yl, Thiazolinyl, wie Thiazolin-2-yl, Triazolyl, wie Triazolyl-2-yl, Tetrazolyl, wie Tetrazol-2-yl, Benzimidazolyl, wie Benzimidazol-2-yl, Benzothiazolyl, Benzothiazol-2-yl, Purinyl, wie Purin-7-yl, oder Chinolyl, wie 4-Chinolyl.

Vorzugsweise vorhandene Substituenten der verschiedenen vorstehend angegebenen Reste können aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

- Halogen: Fluor, Chlor, Brom, Iod,
- Amino, Alkylamino, Dimethylamino oder Ethylamino, Dialkylamino, wie Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino, wobei jeder dieser Dialkylaminoreste gegebenenfalls in Oxidform vorliegt,
- Aminoalkyl, wie Aminomethyl oder Aminoethyl,
- Dialkylaminoalkyl, wie Dimethylaminomethyl oder -ethyl,
- Dialkylaminoalkyloxy, wie Dimethylaminoethyloxy,
- Hydroxyl,
- freie, veresterte Carboxylgruppe, wie Alkoxycarbonyl, beispielsweise Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, oder in ein Salz, beispielsweise durch ein Natrium- oder Kaliumatom überführt,
- Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituiert, beispielsweise durch Fluor, wie Trifluormethyl,
- Oxo, Cyano, Nitro, Formyl,
- Acyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl,

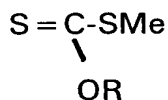
- Acyloxy, wie Acetoxy oder ein Rest der Formel:



- Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy,
- Alkylthio, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio,
- Carbamoyl,
- Alkenyl, wie Vinyl, Propenyl,
- Alkynyl, wie Ethinyl, Propinyl und
- Aryl, wie Phenyl, Furyl, Thienyl.

Als Beispiele für derartige substituierte Reste können ein durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituierter Alkylrest, wie die Trifluormethyl-, Trifluorbutyl-, Pentafluorpropyl-, Pentafluorbutyl-, Pentafluorpentyl-, Heptafluorbutyl- oder Nonafluorbutylgruppe oder 2-Chlorethyl- genannt werden.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise eine Ligandenaustauschreaktion aus einem Platinkomplex, wie z.B. Cischlorodiamminplatin(II), mit dem entsprechenden Xanthogenat vornimmt. Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin Me für ein Alkali- oder Erdalkalimetall steht, und R die für R_1 und R_2

angegebene Definition besitzt, mit einem Platinkomplex, wie cis-Dichlorodiamminplatin(II), umsetzt und den erhaltenen neuen Platinkomplex isoliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, wie z.B. Hodentumore, Ovarial-, Blasen-, Prostatakarzinome, klein- und nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Karzinome des Kopf- und des Halsbereichs, Karzinome des Thorax- und Abdomenbereichs, Zervix- und Endometriumkarzinome, Sarkome und Melanome sowie Leukämien. Bevorzugt ist die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Therapie kann auch als Begleittherapie zu einer Radiotherapie oder vor bzw. nach einem chirurgischen Eingriff erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich. Der L_{50} -Wert ist um den Faktor 3 niedriger als für das in der Tumorthherapie bekannte cis-Platin. Bei einer Dosierung, die gute antitumorale Wirkungen hat, treten keine Nebenwirkungen auf. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, daß sie ein breites Wirkspektrum gegen verschiedenste Tumoren haben und insbesondere auch gegen Tumoren wirken, die bisher einer Therapie mit Platinverbindungen (z.B. Cisplatin) widerstanden. Ein weiterer Vorteil ist, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine höhere Wirksamkeit im leicht sauren als im alkalischen pH-Wertbereich haben, da viele Tumorgewebe ein eher saures Milieu aufweisen.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eine Immunsuppression erzeugen, eignen sie sich auch zur Behandlung von Zuständen, bei denen eine

Immunsuppression erwünscht ist, wie z.B. gegen Transplantatabstoßungsreaktionen oder insbesondere bei Autoimmunerkrankungen. Beispiele für Autoimmunerkrankungen, die mit dem erfindungsgemäßen Medikament behandelt werden können, umfassen z.B. Erkrankungen des Bindegewebes und der Gelenke, sogenannte Kollagenosen wie z.B. Rheumatische Erkrankungen; systemischer Lupus erythematodes; Sklerodermie; Raynaud-Syndrom; Polymyositis; Dermatomyositis; rheumatoide Arthritis; PcP (= primär chronische Polyarthritis, rheumatoide Arthritis); Sjögren-Syndrom; Wegenersche Granulomatose, Muskelerkrankungen wie z.B. Myasthenia gravis, Magen-Darm-Erkrankungen wie z.B. Chronisch-atrophische Gastritis; Zöliakie, Morbus Crohn; Colitis ulcerosa; idiopathische chronische Pankreatitis, Lebererkrankungen, wie z.B. Chronisch-aktive Autoimmunhepatitis; akute und chronische Virushepatitis, Lungenerkrankungen wie z.B. Sarkoidose, Herzerkrankungen wie z.B. Endocarditis lenta; Myocarditis; Postcardiotomie-Syndrom; Post-Myocard-Infarkt-Syndrom, Nierenerkrankungen wie z.B. Goodpasture-Syndrom; Glomerulonephritis; interstitielle Nephritis, Erkrankungen des Stoffwechsels und der Hormondrüsen wie z.B. Diabetes mellitus I; Hashimoto-Thyreoditis; Morbus Basedow, Bluterkrankungen wie z.B. Idiopathische thrombozytopenische Purpura; ITP (= Werlhof-Krankheit); Autoimmunzytopenien; Perniziöse Anämie, Hauterkrankungen wie z.B. Diskoider Lupus erythematodes: DLE; Pemphigus; Herpes gestationis; Dermatitis herpetiformis, Augenerkrankungen wie z.B. Uveitis, Iritis.

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Infektionskrankheiten, z.B. alle Arten von bakteriellen und viralen

Infektionen. Es besteht eine Wirksamkeit bei Infektionen, die durch gramnegative oder -positiven Bakterien ausgelöst wurden. Bei den gramnegativen Bakterien sind dies insbesondere Spirochäten (z.B. Borrelia, Treponema, Leptospira), aerobe Stäbchen und Kokken (z.B. Pseudomonas, Pneumokokken, Xanthomonas, Neisseria), fakultativ anaerobe Stäbchen (z.B. E. coli, Salmonella, Shigella, Yersinia, Klebsiella, Enterobacter, Streptobacillus), anaerobe Stäbchen und Kokken sowie Rickettsien. Bei den grampositiven Bakterien sind dies aerobe und fakultativ anaerobe Kokken (z.B. Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus), Endosporen-bildende Stäbchen und Kokken (z.B. Clostridium), anaerobe Stäbchenbakterien (z.B. Listeria). Bei den viralen Infektionen sind solche zu nennen, die durch folgende Viren ausgelöst werden: Influenza, Rhinovirus, Pockenvirus, Herpesvirus, Parvovirus etc.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. oral, parenteral, kutan, subkutan, intravenös, intramuskulär, rektal oder intratumoral. Bevorzugt ist die intravenöse oder intratumorale Verabreichung, d.h. die Verabreichung in bestimmte erkrankte Organe oder Körperregionen. Die Verbindung wird einem Patienten, der eine immunsuppressive Therapie, eine Tumorthherapie oder eine sonstige Therapie einer unter das Indikationsspektrum der erfindungsgemäßen Verbindung fallenden Krankheit bedarf, über einen vom Arzt zu bestimmenden Zeitraum verabreicht. Die Verbindung kann sowohl Menschen als auch Säugern verabreicht werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindung wird vom Arzt anhand der patientenspezifischen Parameter wie z.B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Schwere

der Erkrankung, etc. bestimmt. Bevorzugt beträgt die Dosierung zwischen 0,1 - 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 1-50 mg/kg Körpergewicht und ganz bevorzugt 5-20 mg/kg Körpergewicht.

Entsprechend der Art der Verabreichung wird das Medikament in geeigneter Weise formuliert, z.B. in Form von einfachen oder dragierten Tabletten, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Pulver zur Rekonstitution vor Gebrauch, Granulaten, Suppositorien, Ovula, Injektionspräparaten, Pomaden, Cremes, Gels, Mikrosphären, Implantaten, die nach üblichen galenischen Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls zusammen mit weiteren Wirkstoffen und mit in pharmazeutischen Zusammensetzungen üblichen Exzipientien formuliert werden, z.B. je nach herzustellendem Präparat Talk, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige und nichtwäßrige Träger, Fettkörper mit tierischem oder pflanzlichem Ursprung, Paraffinderivate, Glykole (insbesondere Polyethylenglykol), verschiedene Weichmacher, Dispergiermittel oder Emulgatoren, Konservierungsstoffe.

Zur Herstellung flüssiger Präparate können Additive wie Natriumchloridlösung, Ethanol, Sorbit, Glycerin, Olivenöl, Mandelöl, Propylenglycol oder Ethylenglycol verwendet werden.

Bevorzugt werden Infusions- oder Injektionslösungen hergestellt. Diese sind bevorzugt wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei es möglich ist, diese vor

Gebrauch herzustellen, beispielsweise aus lyophilisierten Präparaten, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger, wie Mannit, Lactose, Glucose, Albumin und dergleichen, enthalten. Die gebrauchsfertigen Lösungen werden sterilisiert und gegebenenfalls mit Hilfsmitteln vermischt, beispielsweise mit Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Emulgatoren, Lösungsvermittlern, Puffern und/oder Salzen zur Regulierung des osmotischen Drucks. Die Sterilisierung kann durch Sterilfiltration durch Filter mit einer kleinen Porengröße erzielt werden, wonach die Zusammensetzung gegebenenfalls lyophilisiert werden kann. Geringe Mengen an Antibiotika können auch zugesetzt werden, um die Beibehaltung der Sterilität zu unterstützen.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffs (erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I)) zusammen mit organischen oder anorganischen festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Trägern, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet sind, und die mit den aktiven Inhaltsstoffen nicht nachteilig wechselwirken, enthalten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Produktion einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die erfindungsgemäße Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt wird.

Unter den erfindungsgemäßen Medikamenten können insbesondere die im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen und ganz besonders die Verbindungen, bei denen in der obigen Formel (I) R1 und/oder R2, die gleich oder

verschieden sein können, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe ist, genannt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen als Wirkstoff mindestens einen wie vorstehend definierten Wirkstoff. Gegebenenfalls können noch weitere pharmazeutische Wirkstoffe in die Zusammensetzung aufgenommen werden, wie z.B. Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3, Azathioprin; Zytokine (z.B. TNF), Interferon etc. Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung zusätzlich ein Steroid oder weitere Zytostatika (z.B. Cisplatin, Methotrexat, Aminopterin, Dacarbazin, Nitrosoharnstoffverbindungen, Fluoruracil, Bleomycin, Daunomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mithramycin, Mitomycin C, etc.) enthalten.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figur erläutert:

Fig. 1: Tumorregression bzw. wachstum nach Behandlung eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bzw. Kontrolle

Fig. 2: Antitumorale Wirkung einer erfindungsgemäßen Verbindung auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Fig. 3: pH-Wert abhängige Wirksamkeit von Zytostatika

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Verfahren zur Herstellung von Diethylxanthogenat-platin(II)-Komplexen

1 mmol cis-Dichlorodiamminplatin(II) wurde in 600 ml destilliertem Wasser gelöst und unter Rühren mit 10 mmol Kaliumethylxanthogenat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus warmem Aceton wird das Produkt als gelbe Kristalle mit einer Reinheit von mehr als 98% in einer Ausbeute von 68% erhalten.

Beispiel 2

Es wird die folgende pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt:

Es wurden Injektionssuspensionen der folgenden Formulierung hergestellt:

- Verbindung von Beispiel 1 1 g
- Exzipiens (wäßrige Dispersionslösung): Benzyl-
alkohol, Polyethylenglykol 900, Carboxymethylcellulose
(Natriumsalz), Natriumchlorid, Wasser für ein
Injektionspräparat für eine Ampulle zu 1 ml

Am bevorzugtesten ist PEG bis auf eine 5%ige Lösung zuzugeben und die Lösung damit zu stabilisieren.

Beispiel 3

Pharmakologische Untersuchung mit der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß

Beispiel 1

- a) Antitumorale Wirkung auf ein menschliches kleinzelliges Bronchialkarzinom in der Nacktmaus

Bronchialkarzinomzellen (SCLC) wurden sechs Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5×10^6 Zellen in 0,1 ml Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach zwei Wochen hatten die Tumore eine Größe von etwa 8 mm erreicht. Dann wurden je fünf Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/0,1%BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe) oder mit 10 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1%BSA/1% Aceton (Behandlungsgruppe) i.v. behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert. Die Werte sind in der beigefügten Figur 1 dargestellt.

Man sieht deutlich, daß bei den mit der erfindungsgemäßen Verbindung behandelten Mäusen (Behandlungsgruppe) die Tumorgöße abnahm, während in den Mäusen der Kontrollgruppe das Tumorwachstum stetig stieg.

- b) Antitumorale Wirkung einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Kolonkarzinonzellen (SW707) wurden 6 Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5×10^6 Zellen in Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach 10 Tagen als die Tumoren eine Größe von ca. 10 mm erreicht hatten, wurden je sechs Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe), mit 7,5 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton i.v. (Behandlungsgruppe I) oder mit 10 mg/kg Cisplatin i.v. (Behandlungsgruppe II) behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert und in die in Fig. 2 gezeigte Graphik eingetragen.

Fig. 2 kann man entnehmen, daß das Tumorwachstum in der Behandlungsgruppe I gebremst wurde, während in der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe II ein stetiges Tumorwachstum zu beobachten war. Daraus kann man sehen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Cisplatin weit überlegen sind und auch bei Tumoren eine Wirksamkeit entfalten, die bisher auf Platinverbindungen (Cisplatin) nicht ansprachen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben deshalb ein gegenüber bisherigen Zytostatika verbreiteres Wirkspektrum.

Beispiel 4

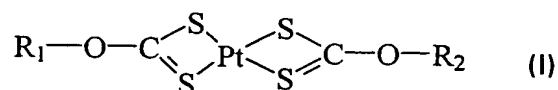
pH-Abhängigkeit der Wirksamkeit von Zytostatika

Hela-Zellen wurden in Linbro-Platten ausgesät (10^5) und nach 6 Std. mit unterschiedlichen Konzentrationen von Cisplatin bzw. einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 in Basalmedium nach Eagle, das entweder 2,2 g (pH 7,4) oder 0,85 g (pH 6,8) Natriumbicarbonat und 10% fötales Kälberserum enthielt, für 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂-Atmosphäre inkubiert. Die Zahl der lebenden Zellen wurden nach Vitalfärbung mit Trypanblau in der Neubauer-Zählkammer bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 3 zu sehen.

Überraschenderweise hat die erfindungsgemäße Verbindung ein Wirkmaximum im leicht sauren Bereich, während das herkömmliche Zytostatikum Cisplatin im alkalischen Bereich besser wirkt. Da Tumorgewebe oft einen leicht sauren pH-Wert aufweist, ist klar, daß die erfindungsgemäße Verbindung durch diese Eigenschaft eine höhere Wirksamkeit aufweist als herkömmliche Zytostatika.

PATENTANSPRÜCHE

- 1) Verbindung der allgemeinen Formel (I)

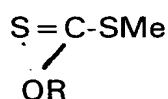


worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

- 2) Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 und R_2 jeweils für einen geraden C_{1-14} -Alkylrest oder einen C_{3-14} -Cycloalkylrest stehen.
- 3) Verbindung nach Anspruch 2, worin R_1 und R_2 jeweils für CH_3CH_2 stehen.
- 4) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, nämlich

Dimethylxanthogenat-platin (II)-Komplex oder Diethylxanthogenat-platin (II)-Komplex.

- 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin Me für ein Alkali- oder Erdalkalimetall steht, und R die für R₁ und R₂ angegebene Definition besitzt, mit einem Platinkomplex, insbesondere cis-Dichlorodiamminplatin(II) bei Raumtemperatur oder dazu leicht erhöhten Temperaturen umgesetzt und den erhaltenen neuen Platinkomplex isoliert.

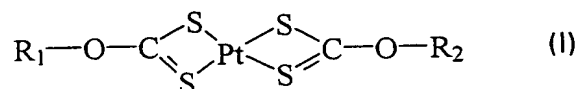
- 6) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Unterdrückung der Immunantwort in einem Säuger, zur Behandlung einer Krebserkrankung, einer Autoimmunerkrankung oder einer Infektionserkrankung.
- 7) Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Krebserkrankung das kleinzellige Bronchialkarzinom ist.
- 8) Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit physiologisch verträglichen

Exzipientien.

- 9) Zusammensetzung nach Anspruch 8, umfassend zusätzlich eine immunsuppressive Verbindung ausgewählt aus Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3 und Azathioprin.
- 10) Zusammensetzung nach Anspruch 8, umfassend zusätzlich Zytokine, Interferon oder weitere Zytostatika.
- 11) Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Unterdrückung der Immunantwort in einem Säuger, zur Behandlung einer Krebserkrankung, einer Autoimmunerkrankung oder einer Infektionserkrankung, umfassend mindestens eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit physiologisch verträglichen Exzipientien.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, sowie deren Verwendung zur immunsuppressiven Therapie und zur nicht-invasiven Tumorthherapie.

SCLC

XPt-Behandlung

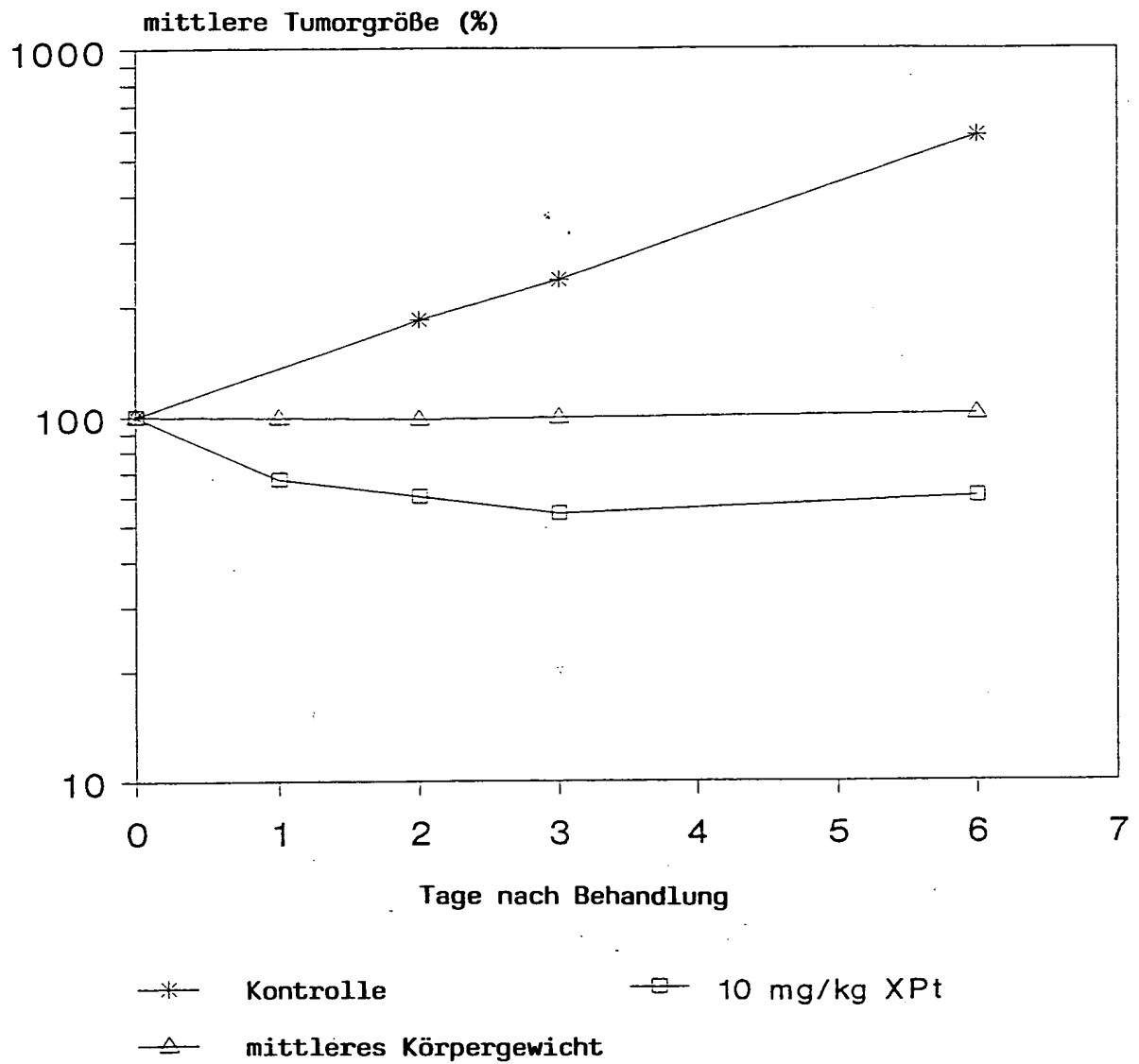


Fig. 1

SW 707

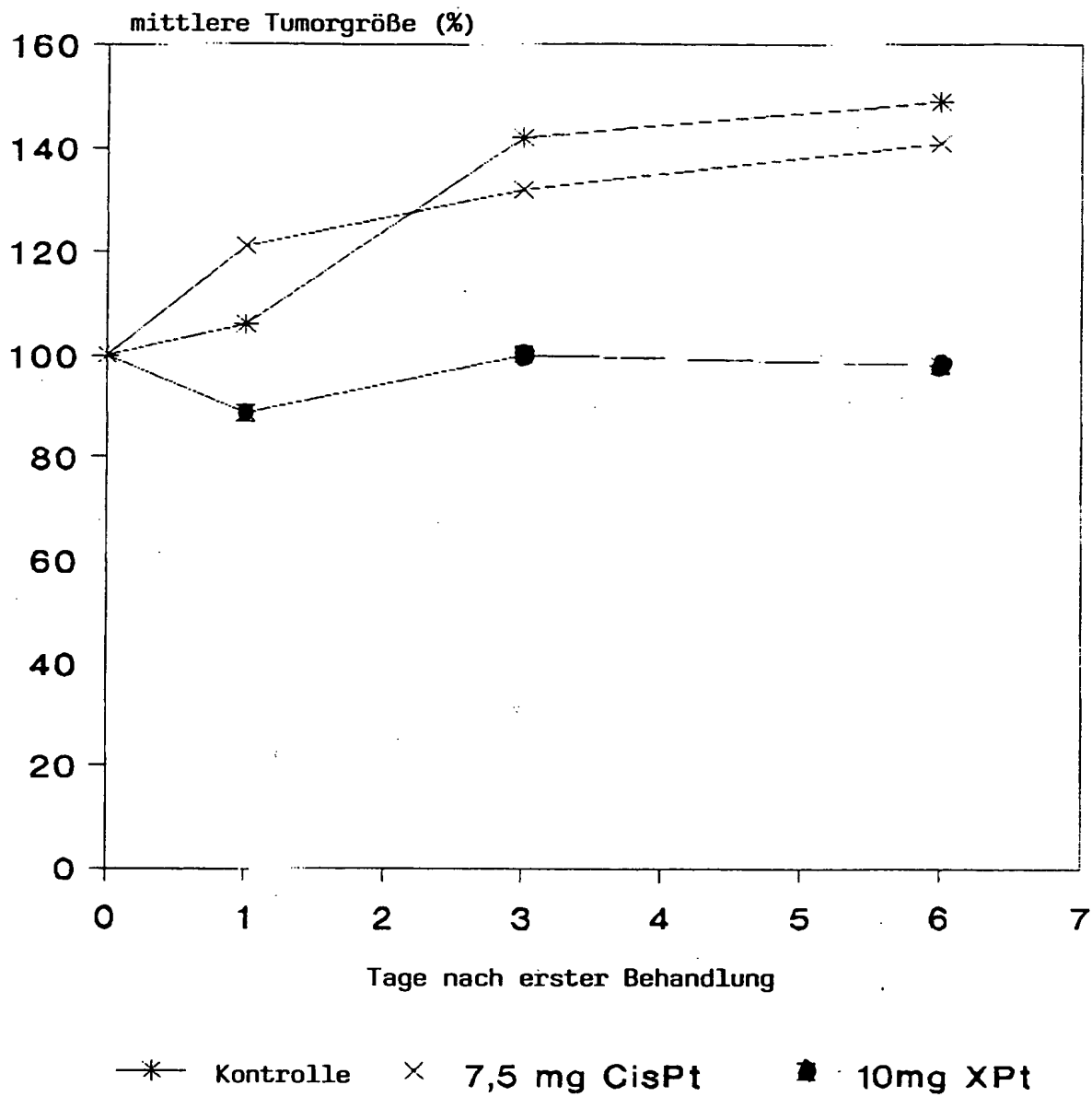


Fig. 2

XPt / CisPt

pH-Abhängigkeit

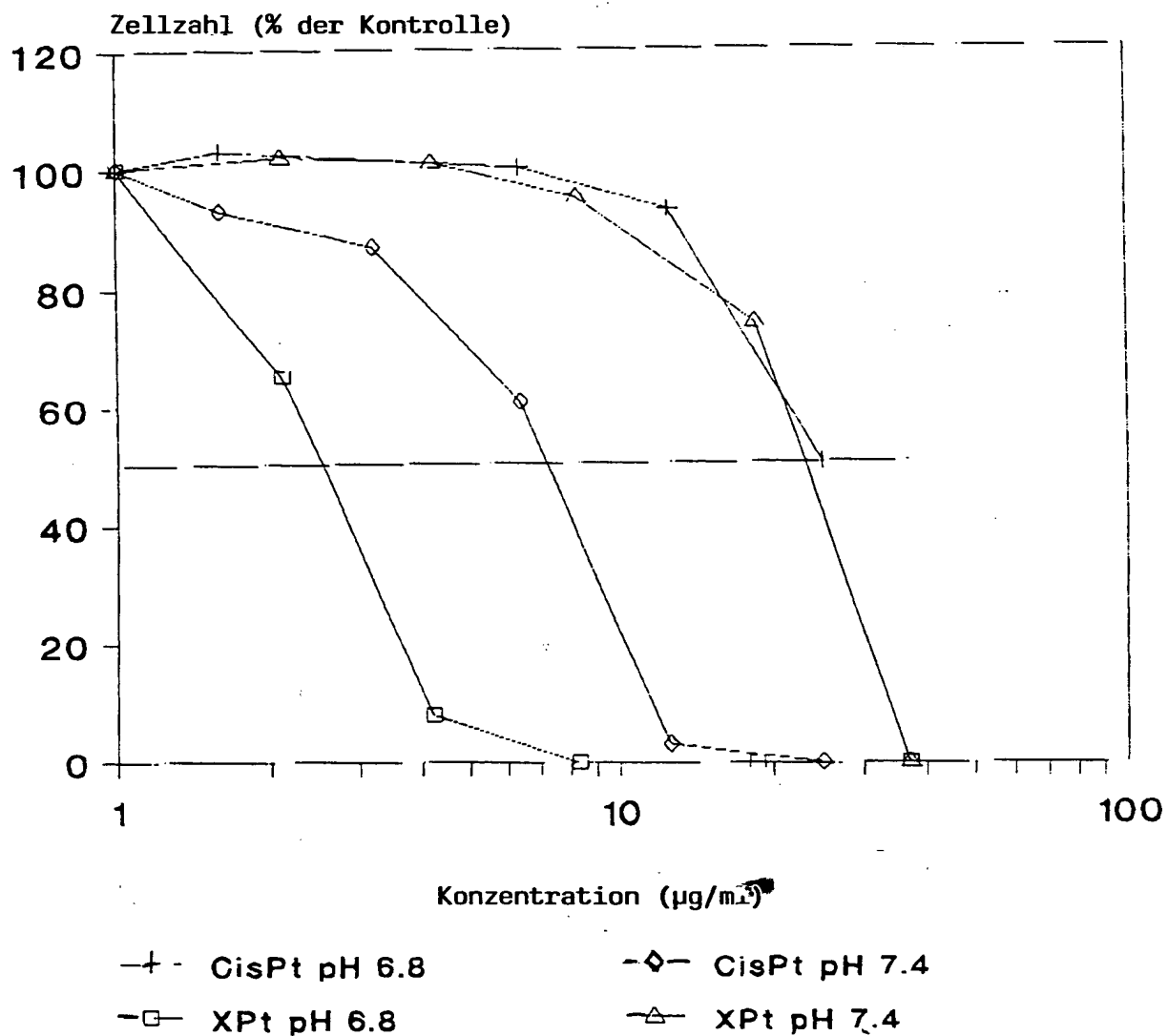


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.